



生物活性を有する天然有機化合物の合成研究

著者	森田 暁
号	45
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	農博第974号
URL	http://hdl.handle.net/10097/60303

もりた あきら

氏 名（本 籍 地） 森 田 暁

学 位 の 種 類 博士（農学）

学 位 記 番 号 農博第 974 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 21 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

研 究 科 ， 専 攻 東北大学大学院（博士課程）農学研究科生物産業創成科学専攻

論 文 題 目 生物活性を有する天然有機化合物の合成研究

博士論文審査委員 （主査）教 授 桑 原 重 文

 教 授 宮 澤 陽 夫

 教 授 山 下 ま り

 准教授 清 田 洋 正

論文内容要旨

はじめに

地球上には、生命の源である、蛋白質・核酸・糖質・脂質などの高分子化合物を含めて、無数の有機化合物が存在しているが、200 年前までそれらはすべて生命体由来のものと考えられていた。しかし、1829 年に F. Wöhler が無機物（シアン酸アンモニウム）から有機物（尿素）の合成に成功したことで、この常識は覆った。これこそが “有機合成化学” の始まりである。その後も、19 世紀後期には爆薬などの有機化学薬品が経済上の重要性を担い始め、20 世紀以降では工業生産物として発展した合成高分子を始め、医薬・農薬・染料と多岐に渡って有機合成化学は飛躍的進歩を遂げてきた。現在でも新規反応・方法論が開発され続けており、複雑かつ巨大な有機分子の合成もさらに可能となってきた。それ故に、今日では「何を何のために合成するのか」がより重要になっているともいえる。

本論文では、生物活性を有する天然有機化合物に着目し、以下に示す目的・意義のもと、第 1 章では昆虫の雌雄間の情報伝達物質である性フェロモン、第 2 章では植物に着生する放線菌が生産する植物成長抑制物質、第 3 章では植物に含まれる抗 HIV 活性を有する新規骨格セスキテルペン、そして、第 4 章ではカビが生産する殺虫活性を有するインドールジテルペンの合成研究を行なった。

- ① 効率的な新規合成法の確立：有用な合成標的分子の効率的な新規合成法を開発する。（第 1~4 章）
- ② 合成サンプルの供給：生物学など関連諸分野の研究において必要とされる化合物を天然から単離することが困難な場合において、合成化学的手法を用いて量的供給を行なう。（第 1 章）
- ③ 生物活性評価及び構造活性相関の解明：天然物の量的供給及び各種異性体・類縁体の合成により、天然物の生物活性評価や構造活性相関の知見を獲得する。（第 3, 4 章）

[第 1 章] アナナスショウジョウバエ類の性フェロモン主成分の簡便合成

アナナスショウジョウバエ (*Drosophila ananassae*) とパリドーサショウジョウバエ (*D. pallidosa*) は極めて近縁なショウジョウバエで、これら 2 種の実験的交配では生殖機能を有する雑種が生まれるが、自然界においては、雄の羽音（求愛歌）や雌の性フェロモン成分の違いにより、自然交配することなく種の独立が保たれている。筑波大学小熊謙教授は、この 2 種それぞれのフェロモン受容体に関わる遺伝子を特定することで、種分化の遺伝的背景を解明しようと研究を進めている。その中で、その研究に必要不可欠でありながら、単離やこれまでの合成法では量的供給が困難であった両ショウジョウバエの性フェロモン主成分（1 及び 2）について新規合成法による供給を行なった。

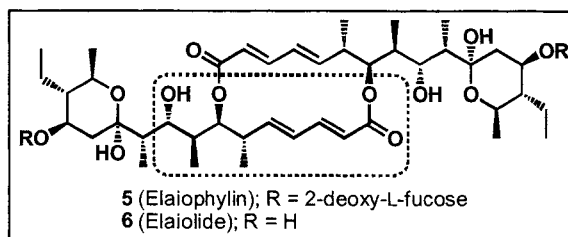
既知化合物 3 及び 4 をそれぞれの出発原料として、スルホンカップリングや Z 選択的 Wittig 反応を用いることにより、保護基を使用することなく、僅か 5 工程の合成ルートを確立することができ、幾何異性純度を含めて高い化学純度を有する両標品を供給することに成功した。（Scheme 1）



Scheme 1. Reagents and conditions: a) PhSO₂Me, *n*-BuLi, THF-HMPA, -78 °C (3: 97%, 4: 88%); b) Swern oxidn (no purification); c) KHMDS, CH₃(CH₂)₅P⁺Ph₃Br⁻, -78 °C (3: 91%, 4: 93%); d) *n*-BuLi, THF-HMPA, -78 °C, 1 min, then (Z)-1-Bromo-11-hexadecene (3: 70%, 4: 62%); e) Sml₂, THF-HMPA, 30 °C (3: 74%, 4: 76%).

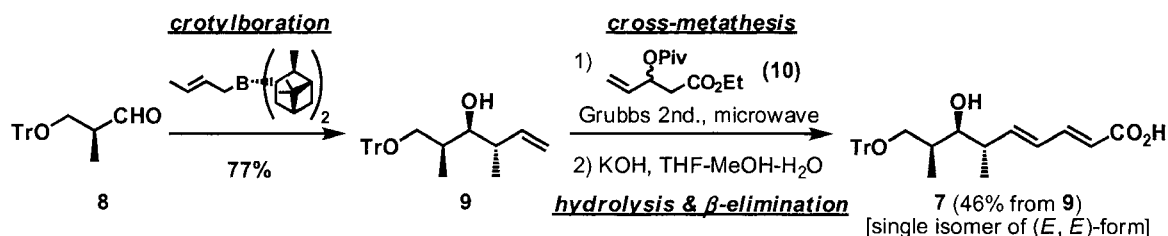
[第2章] 植物成長抑制物質 Elaiophylin の合成研究

Elaiophylin (5) は古くから放線菌が産生する抗生物質として知られていたが、近年、ワラビに着生する別種の放線菌から植物成長抑制物質として再単離され、植物とその着生放線菌との間の二次代謝産物を介した化学生態学的に興味深い相互作用の存在が示唆されている。5 及びそのアグリコン部 6



の全合成はこれまでに 3 例報告されているが、その内 2 つの報告では図の点線部で囲んだ部位に相当する合成中間体から分子の対称性を利用して僅か 4 工程で全合成が達成された。著者は、これまで 5 及び 6 の全合成研究で多段階を要して調製されていたこの合成中間体の一つであるカルボン酸 7 について、クロスメタセシスを鍵反応とした極めて短工程で合成する経路を立案し、合成研究に着手した。

市販の methyl (*S*)-3-hydroxyisobutyrate より調製したアルデヒド 8 に対して、クロチルボレーションを行なうことで 9 へと変換後、エステル 10 とのクロスメタセシス (Grubbs 第 2 世代触媒, マイクロウェーブ照射下) によるカップリングの後、塩基性条件下で β -脱離による共役二重結合の導入とエステルの加水分解を一挙に行なうことで、カルボン酸 7 を幾可異性体の副生を伴うことなく合成することに成功し、5 の効率的な形式合成を達成した。(Scheme 2)

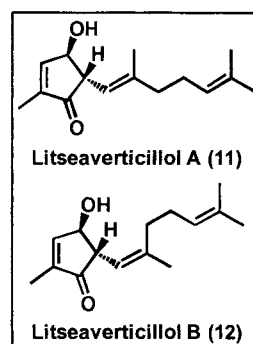


Scheme 2. Elaiophylin 合成中間体の合成 (形式合成)

[第3章] 抗 HIV 活性を有する Litseaverticillol A 及び B の光学活性体の合成

Litseaverticillol A (11) 及び B (12) は、クスノキ科の低木 *Litsea verticillata* よりラセミ体として単離された新規骨格セスキテルペンで、抗 HIV 活性及び細胞毒性を有していることが報告されている。本研究では、これら天然物の構造的特徴から予想される不安定性を克服して 11 及び 12 の初の不斉合成を行なうとともに、合成した両鏡像体間での活性の分離の可能性、すなわち細胞毒性を示さずに抗 HIV 活性のみを有する鏡像体の発見を期待して研究に着手した。

合成経路の概要を Scheme 3 に示す。ホモゲラン酸 (*E/Z*=3:1) とキラル補助剤 (Xp) の縮合により得た 13 とアルデヒド 14 との Evans aldol 反応により 15 の幾何異性体混合物を得た。それらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離後、まず (*E*)-15 に対して、キラル補助剤を除去しつつチオールエステルへと変換し、Liebeskind らの鎖状ケトン合成法 (Pd 触媒並びに Cu 試薬存在下でのチオエステルとビニルスズのカップリング反応) を環状エノン合成に初めて適用して、シクロペンテン誘導体 16 を得た。この時、通常の加熱条件では反応

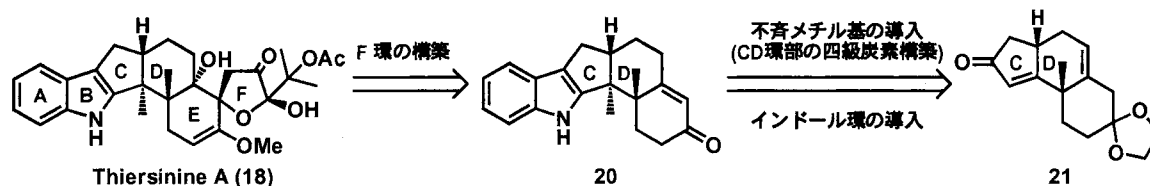


Thiersinine A (18)

Thiersinine B (19)

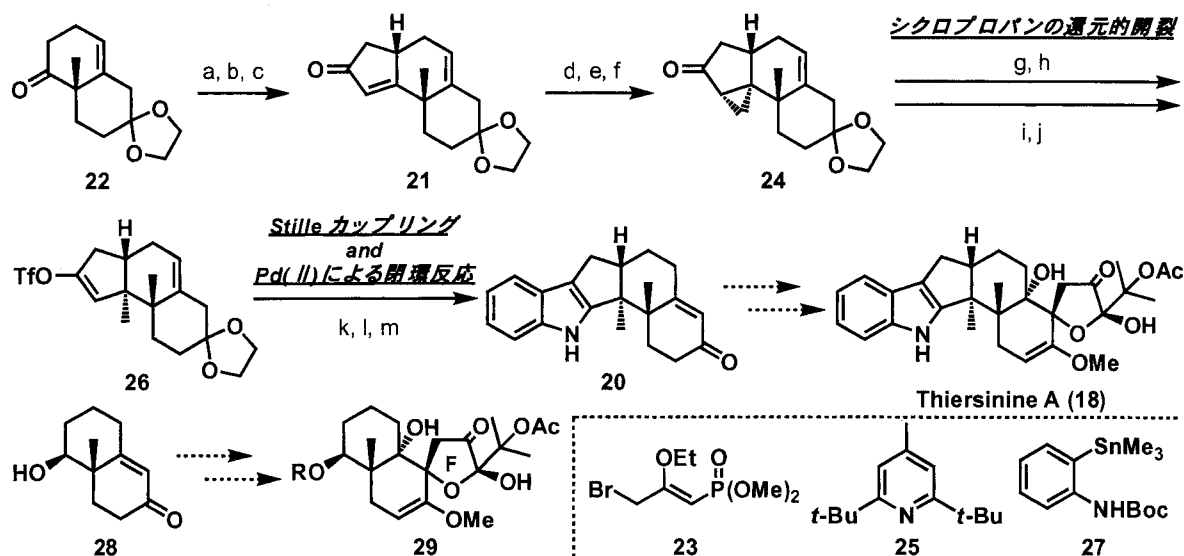
– 416 –

可能と考えられる **21** に対するメチル基の立体選択的導入とインドール環の形成により **20** を得る合成計画を立案した。(Scheme 4)



Scheme 4. Thiersinine A (18) の合成計画

合成の概要を Scheme 5 に示す。Wieland-Miescher ketone から既知の方法で誘導した **22** に対して、リン試薬 **23** によるアルキル化とエノールエーテル部位の加水分解を行なった後、分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行なうことで **21** を合成した。続いて、**21** を L-selectride® により還元して β -配置のアルコールとし、その水酸基の不斉を利用した立体選択的なシクロプロパン化を行った後、酸化することで **24** を得た。鍵段階と位置付けていた **24** の還元的なシクロプロパン環開裂及び位置選択的エノールトリフラート化による **26** への変換では、様々な条件を模索した結果、Birch 条件下でのシクロプロパン環開裂で得られたケトンに対して嵩高い塩基を用いて位置選択的エノールトリフラート化を行なうルート (g, h) と、sodium naphthalenide を用いたシクロプロパン環開裂の際に生じたエノラートを直接トラップするというルート (i, j) の 2 つのルートにおいてそれぞれ中程度の収率で **26** を得ることができた。現在、収率や選択性の最適化に向けて更なる検討を重ねている。**26** に対しては **27** との Stille カップリングに付した後、2 価のパラジウムによるインドール環の形成及び脱アセタール化を行なうことで重要中間体 **20** に導くことができた。現在は、**18** 及び **19** の全合成における最終段階である F 環構築に向けて、モデル化合物 **28** を用い、**18** に対応するスピロ化合物 **29** の合成に取り組んでいるところである。



Scheme 5. Reagents and conditions: a) **23**, LDA, HMPA-THF (76%); b) HCl, acetone, 0 °C (quant.); c) Cs₂CO₃, THF, 50 °C (77%); d) L-selectride®, THF, -78 °C (99%); e) CH₂I₂, Et₂Zn, CH₂Cl₂; f) Swern oxidn (67%, 2 steps); g) Li, aniline, NH₃-THF (85%); h) Tf₂O, **25**, CH₂Cl₂, r.t. (ca. 50%); i) Na-Naph., THF, -78 °C, then TMSCl, Et₃N (45%); j) MeLi, THF, then Comins' reagent (83%); k) **27**, Pd(OAc)₂ (13 mol%), CuCl (9.7 eq), LiCl (8.3 eq), DMSO, 55 °C; l) Pd(OAc)₂ (2.0 eq), AcONa (7.3 eq), DMSO, 60 °C, 7 d (74%); m) *p*-TsOH·H₂O, MeCN (74%).

おわりに

以上、著者は様々な生物活性を有する天然有機化合物に着目し、その後の生物学的展開も見据えてそれぞれの合成研究を行ってきた。以下に本研究で得られた結果を総括する。

第1章では、アナナスショウジョウバエ類の性フェロモン主成分 **1** 及び **2** の標品供給を目的とした合成研究を行なった。既知化合物 **3** 及び **4** よりスルホンカップリングと *Z* 選択的 Wittig 反応を経由し、僅か 5 工程で高純度な標品の合成に成功し、それぞれ 10 mg ずつ供給することができた。

第2章では、これまで多段階で合成されていた elaiophylin (**5**) の合成中間体 **7** の新規合成法の開発を行った。Methyl (*S*)-3-hydroxybutyrate よりクロチルボレーションなどを経由し得られた **9** とエステル **10** とのクロスメタセシスの後、塩基処理を行なうことで、幾何異性体の副生を伴うことなく **7** を単一異性体として得ることに成功し、**5** の形式合成を達成した。

第3章では、litseaverticillol 類の初の不斉合成と合成した各鏡像体の生物活性評価を行なった。ホモゲラン酸より不斉アルドール反応などを経由して得られたチオエステル体に対してマイクロウェーブ照射下でのパラジウム触媒を用いた環化反応を行なうことで、**11** 及び **12** の両鏡像体の合成に成功した。各鏡像体間での生理活性については期待した有意差はなかったものの、これら新規骨格セスキテルペン類の効率的な合成法を確立することができた。

第4章では、殺虫活性を有する thiersinine 類の初の全合成を行なうべく、Wieland-Miescher ketone より導いた **24** のシクロプロパン環の還元的開裂と位置選択的エノールトリフラート化により **26** とし、Stille カップリング及び 2 価のパラジウムによるインドール環の形成により thiersinine 類の A 環から E 環までを有する重要中間体 **20** の合成に成功した。現在は、残る唯一の課題である F 環構築に向けて、モデル化合物を用いた研究を行なっているところである。

原著論文

Morita, A.; Matsuyama, S.; Oguma, Y.; Kuwahara, S.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2005**, *69*, 1620.

Morita, A. & Kuwahara, S.; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1613.

Morita, A. & Kuwahara, S.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2006**, *70*, 2564.

Morita, A. & Kuwahara, S.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3163.

参考論文

Hashimoto, K.; Morita, A.; Kuwahara, S.; *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6913.

論文審査結果要旨

本論文は、生物活性を有する各種天然有機化合物の合成に関する研究であり、四章よりなる。

第一章では、ショウジョウバエ類の種の分化に関する遺伝的背景の解明に必要とされるフェロモン類の簡便合成法について述べている。従来の合成法では、最終目的物の純度を高めるためにキャピラリーGLCによる精製を必要としたが、本論文の改良合成法によると、安価な市販原料から、保護基を全く用いることなく、わずか5工程で2種類のフェロモンを高収率、高純度で合成することができ、標品供給を飛躍的に改善している。

第二章では、複雑なマクロジオリド型構造を有する植物成長抑制物質である elaiophylin の型式合成について述べている。Grubbs 触媒を用いる幾何選択的な共役ジエンエステル構築法を開発して、従来法に比べて工程数が少なく、効率的な全合成中間体の合成に成功している。

第三章では、クスノキ科の低木から単離・構造決定された新規骨格セスキテルペンである litseaverticillol A 及び B の光学活性体の全合成について述べている。天然物はラセミ体として得られており、抗 HIV 活性とともに細胞毒性も有していたが、両鏡像体の一方に抗 HIV 活性が、他方に細胞毒性がある可能性を追求すべく、litseaverticillol A 及び B の両鏡像体を全合成している。合成は、Evans 型不斉アルドール反応による不斉中心の導入と、Liebeskind-Srogl の鎖状ケトン合成法を環状ケトン合成に初めて適用することにより実施され、世界初の全合成に成功している。合成した4種の光学活性体の生物活性評価の結果、鏡像体間で抗 HIV 活性、細胞毒性ともに差異がないことを明らかにしている。

第四章では、強力な殺虫活性を有するインドール-ジテルペン混成型構造の天然物である thiersinine A 及び B の全合成研究について述べている。既知のデカリン型ケトンから、シクロプロパン環の還元的開裂反応を用いて両化合物に特徴的な隣接4級炭素部位を構築し、パラジウム試薬を巧みに使ったインドール環部の連結法を開発して、thiersinine 類を全合成する上で鍵となる重要中間体の合成に成功している。

本合成研究には合成経路の各所に有機合成化学上の重要な新知見が含まれていること、合成により供給される標品により生物学的応用研究の発展が期待できることから、本研究の有機化学・天然物化学分野および関連分野に対する寄与は極めて大きい。よって、審査委員一同は、本論文が博士の学位に値する研究であると判断した。